



(19)

(11) Publication number:

51131875 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **50056475**(51) Intl. Cl.: **C07D403/04**(22) Application date: **12.05.75**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **16.11.76**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**(72) Inventor: **KOTANI AKIJI
SHIRAKI MASAMI**

(74) Representative:

**(54) A PROCESS FOR
PREPARING NOVEL
PYRROLIDINE
DERIVATIVES**

(57) Abstract:

PURPOSE: Pyrrolidine derivatives shown by formula I (where R is H, a lower alkyl, aralkyl, aryl or group represented by formula -A- NR₁R₂; A is a lower alkylene; R₁ and R₂ are lower alkyls or may form a heterocyclic ring together with neighboring N atom).

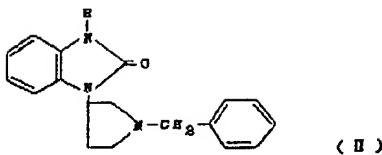
COPYRIGHT: (C)1976,JPO&Japio

形成する基を示す。】

示す。

上記の定義において、より具体的には、低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチルなどを、アラルキルとはベンジル、フェニチル、エーテルベンジルなどを、アリールとはフェニルなどを、低級アルキレンとはエチレン、プロピレン、トリメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレンなどを、低級環とはピロリジン、ピペリジン、1-メチルピペラジン、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン、モルホリンなどを示す。

一般式(Ⅰ)の化合物は、本発明に従つて、一般式



【式中Rは前記と同じ。】

示す。

本発明でいう脱ベンジル反応とは、それ自体は常法である次の反応を包含する。

(1)金属性媒(チネニンゲル、パラジウム触媒、白金触媒など)であり、これらは、活性炭、セライト、炭酸バリウム、銅などの粗体に吸着させた形態で用いてもよく、また塩化物、ハロゲン化物などのような化合物として用いてもよい)を用いる常法または加圧下の水素化反応(水素源としては、気体水素、ヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、

水素化ホウ素カリウム、ギ酸、ホルマリンなど)による脱ベンジル反応。

たとえば、市販の5~20%パラジウム活性炭を用いる場合には、次の反応条件下脱ベンジル反応は実験される。

反応圧力: 密封

水素源: 水素

反応温度: 室温ないし100℃での範囲

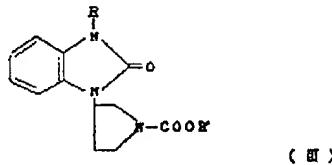
反応溶媒: 水、アルコール(メタノール、エタノール、ブロムエタノール、イソブロパノールなど)、エーテル(ジエチルエーテル、テトクヒドロフラン、ジオキサンなど)、低級などの單一あるいは複合溶媒。

触媒使用量: 原料の数%~数十倍(重量)

反応時間: 数時間~数十時間

(2)ハロゲン化シアン(たとえばブロムシアン)による脱ベンジル反応。

ハベンゼン、トルエンなどの溶媒中、一般式(Ⅰ)の化合物は、アルコキシカルボニルクロリドあるいはベンジルオキシカルボニルクロリドを反応させて、一般式



【式中Rは前記と同じ。Rはアルキル(メチル、メチル、イソブチルなど)またはベンジルを示す。】

示す。

本発明で示す化合物(Ⅲ)をアルカリにより加水分解するか、あるいはヒドラジンにより分解するか、あるいはRがベンジルの場合は、(1)で述べた水素化反応により、

またはハログン化水素酸、(臭化水素酸、ヨク化水素酸など)で処理することにより、目的化合物(I)に導く方法。

なお、(I)の場合には、一般式(I)の原形化合物は塩酸塩、硫酸塩、シウウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩などの塩の形で用いてもよい。

反応終了後、目的物は遊離塩基として、塩酸、硫酸、リン酸などとの無機酸塩として、またはマレイン酸、コハク酸、シウウ酸、過硫酸、クエン酸、パラトルエンスルホン酸、ノクサンスルホン酸などとの有機酸塩として単離精製される。

かくして得られる一般式(I)の化合物およびその塩は、たとえば鎮痛作用、中枢神経作用などを有し、医薬として、また医薬品の中間体として有用である。

以下に実施例を示して、本発明を具体的に説明

するが、本発明の範囲はこれらのみに限定されるのではない。

実施例1

1-ベンジル-3-(1-ベンジル-3-ビロリジニル)ペニズイミダゾリジン-2-オニン 1.6 g をモリカエタノール 150 ml に加え、濃塩酸を加えて遊離塩としたのち、5 g パラジウム炭素 3.0 g を加え、60~70℃で、常圧下、水素中で5時間かくはんした。反応液をロ過し、濾液した。残留物を水 200 ml に溶解し、20% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、分離する油状物をベンゼン 100 ml で3回抽出する。有機層を合せて芒硝で脱水後、常圧下で濃縮する。残留する淡黄色状物 (1.2 g) を酢酸エチル 50 ml に溶解し、計算量のエタノールを加えると、無色の1-ベンジル-3-(3-ビロリジニル)ペ

ニズイミダゾリジン-2-オニン・遊離塩 1.0 g が得られる。融点 142~147℃。イソプロパノールから再結晶すると、融点 145~147℃を示す。

実施例2

1-(1-ベンジル-3-ビロリジニル)ペニズイミダゾリジン-2-オニン 7.3 g を 80% エタノール 250 ml に加え、濃塩酸を加えて遊離塩としたのち、5 g パラジウム炭素 2.0 g を加え、60~70℃で、常圧下、水素中で5時間かくはんした。反応液を濃縮した。残留物を水 200 ml に溶解し、氷炭酸ナトリウムで中和した。水層をクロロホルム 50 ml で3回抽出したのち、水層を完全に減圧下濃縮する。残留物をイソプロパノール 100 ml で熱時3回抽出する。翌日に一夜放置し、ロ過し、濾液すると、淡カツ色アメ状物 4.0 g を

得る。本品に酢酸エチル少量を加えると結晶化する。イソプロピルエーテル 100 ml でよく洗い、ロ過すると、融点 109~111℃の無色結晶状の1-(3-ビロリジニル)ペニズイミダゾリジン-2-オニン 3.7 g が得られる。本品を熱時エチルにとかし、シウウ酸を溶解した酢酸エチルを加えると、シウウ酸塩が沈殿する。融点 214~215 (分解) の無色結晶。イソプロパノールから再結晶すると、融点 222~223℃ (分解) を示した。

同様にして次の化合物が得られる。

④ 1-メチル-2-(3-ビロリジニル)ペニズイミダゾリジン-2-オニン、遊離塩の融点 206~208℃

⑤ 1-フェニル-3-(3-ビロリジニル)ペニズイミダゾリジン-2-オニン、遊離塩の融点 206

特開昭51-131875(4)

～2097

④1-(3-ビペリジノプロピル)-3-(3-

ビロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

ベンズイミダゾリン-2-オン、

代理人弁護士 高宮政 勝

④1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(3-

ビロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オ

ン、

④1-(2-ジメチルアミノエカル)-3-(3-

ビロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

④1-(3-モルホリノプロピル)-3-(3-

ビロリジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

④1-[2-(4-(2-ヒドロキシエカル)-

1-ビペフジニル)エカル]-3-(3-ビロリ

ジニル)ベンズイミダゾリン-2-オン、

④1-[3-(4-メカル-1-ビペクジニル)

プロピル]-3-(3-ビロリジニル)ベンズイ

ミダゾリン-2-オン

6. 前記以外の発明者

カツシオガニヤガ
住所 大分県中津市大字上宮木980番地の3

氏名 白木政巳

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.